

世界知的所有権機関
国際事務局



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|--|-----------|---|
| <p>(51) 国際特許分類6 A61K 9/22, 47/38</p> | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO99/58114</p> <p>(43) 国際公開日 1999年11月18日(18.11.99)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02408</p> <p>(22) 国際出願日 1999年5月10日(10.05.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/142074 1998年5月11日(11.05.98) JP 特願平11/101515 1999年4月8日(08.04.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) フロイント産業株式会社 (FREUND INDUSTRIAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒169-0075 東京都新宿区高田馬場二丁目14番2号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 関川富士夫(SEKIGAWA, Fujio)(JP/JP) 本間丈士(HOMMA, Takeshi)(JP/JP) 〒169-0075 東京都新宿区高田馬場二丁目14番2号 フロイント産業株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 平木祐輔, 外(HIRAKI, Yusuke et al.) 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3階 Tokyo, (JP)</p> | | <p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> |
| <p>(54) Title: SUSTAINED RELEASE TABLETS, ADDITIVE COMPOSITIONS THEREFOR AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 徐放性錠剤、その添加剤組成物及びそれらの製造方法</p> <p>(57) Abstract Additive compositions for producing sustained release tablets which show a good fluidity in the tableting step and enable accurate control of the elution speed of the drug ingredients. Compositions characterized by consisting fine granules which contain 50 to 100 % by weight of a hydrophilic matrix base and 0 to 50 % by weight of an inert pharmaceutical filler and have a loose apparent density of 0.35 g/ml or more and a repose angle of 40° or less; and sustained release tablets containing the above compositions and the principal agents.</p> | | |

(57)要約

打錠時の流動性に優れ、薬効成分の溶出速度を正確にコントロールできる徐放性錠剤を製造するための添加剤組成物を提供する。

親水性マトリックス基剤 50～100 重量% 及び不活性医薬充填剤 0～50 重量% を含有し、ゆるみ見掛け密度が 0.35 g/ml 以上でかつ安息角が 40° 以下である細粒から成ることを特徴とする、徐放性錠剤用添加剤組成物該組成物、該組成物と主薬とを含む徐放性錠剤及びそれらの製法に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|---------|----|-----------|----------|----------|
| AE | アラブ首長国連邦 | DM | ドミニカニア | KZ | カゼリヒ | スラン | ロシア |
| AL | アルバニア | DE | ドイツ | LC | セントクリスチアン | スリランカ | ロシア |
| AM | アルメニア | EE | エストニア | LI | リヒテンシュタイン | スロバキア | スロバキア |
| AT | オーストリア | FI | フィンランド | LT | リトアニア | スロベニア | スロベニア |
| AZ | アゼルバイジャン | FR | フランス | LV | ラトヴィア | セルビア | セルビア |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB | 英国 | MA | モロッコ | モンテネグロ | モンテネグロ |
| BB | バルバドス | GD | グレナダ | MC | モナコ | モルドバ | モルドバ |
| BF | ブルキナ・ファソ | GE | グルジア | MD | モルドバ | マケドニア | マケドニア |
| BH | ブルハリア | GH | ガーナ | MG | マダガスカル | マリ | マリ |
| BJ | ベナン | GM | ガンビア | ML | マリ | モザンビーク | モザンビーク |
| BR | ブラジル | GN | ギニア | MN | モンゴル | メキシコ | メキシコ |
| BS | バハマ | GW | ギニア・ビサウ | MR | モロッコ | ミャンマー | ミャンマー |
| CA | カナダ | GR | ギリシャ | MW | マラウイ | ニカラガ | ニカラガ |
| CC | コンゴ | HR | クロアチア | MX | メキシコ | ネパール | ネパール |
| CF | 中央アフリカ | HU | ハンガリー | NE | ニジェール | ノルウェー | ノルウェー |
| CG | コンゴ | ID | インドネシア | NL | オランダ | ニュージーランド | ニュージーランド |
| CH | スイス | IE | アイルランド | NO | ノルウェー | オーストラリア | オーストラリア |
| CI | コートジボワール | IL | イスラエル | NZ | ニュージーランド | ポルトガル | ポルトガル |
| CM | カメルーン | IN | インド | PT | ポルトガル | ルーマニア | ルーマニア |
| CN | 中国 | IT | イタリア | RO | ルーマニア | | |
| CR | コスタリカ | JE | イギリス | | | | |
| CU | キューバ | JP | 日本 | | | | |
| CY | キプロス | KG | キルギスタン | | | | |
| CZ | チェコ | KR | 韓国 | | | | |
| DE | ドイツ | | | | | | |
| DK | デンマーク | | | | | | |

明 細 書

徐放性錠剤、その添加剤組成物及びそれらの製造方法

技術分野

本発明は、打錠時の流動性に優れ、薬効成分の溶出速度を正確にコントロールできる徐放性錠剤を製造するための添加剤組成物、その製造方法及び該添加剤組成物を含む徐放性錠剤ならびに該錠剤の製造方法に関する。

背景技術

徐放性製剤は、投与回数の減少に伴うコンプライアンスの向上や血中濃度の変動幅を小さくすることにより副作用を防止し、安定した治療効果を期待するといった目的で開発が行われており、近年、種々の製剤が上市されている。

中でも、親水性マトリックス基剤を用いた徐放性錠剤は構造や製造プロセスがシンプルであり、実用化の点で有利である。従来、その製造方法には、親水性マトリックス基剤と薬物粉末とを混合し、これに滑沢剤を加えて打錠する直接粉末圧縮法と、結合剤を用いて親水性マトリックス基剤と薬物粉末を湿式造粒し、得られた顆粒に他の添加剤や滑沢剤を加えて打錠する湿式顆粒圧縮法がある。このような方法で得られる徐放性錠剤は、水と接触すると錠剤表面に連続したゲル層を形成し錠剤内部への水の浸入を遅延させるため、長時間崩壊することなく形状を保持できる。薬物の溶出は水の浸入速度に律速されるため徐放効果を示す。

直接粉末圧縮法により製造する親水性マトリックス基剤を用いた徐放性錠剤には、例えば以下のものが知られている。

(1) 特公平4-5208号公報には、平均分子量50,000以上、すなわち、20℃における2%水溶液の粘度が約800cP以上であり、メトキシル基含有量が16～24重量%、ヒドロキシプロポキシシル基が4～32重量%であるヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、HPMC）を錠剤重量の25%まで用いたものが記載されている。

(2) 特公平5-9413号公報には、平均分子量23,000以下、すなわ

ち、20℃における2%水溶液の粘度が約50 cP以下であり、ヒドロキシプロポキシル基が9～12重量%であるHPMCを用いたものが記載されている。

(3) 特公平7-51516号公報には、20℃における2%水溶液の粘度が15 cP以上であり、メトキシル基含有量が28～32重量%、ヒドロキシプロポキシル基が7～12重量%であり、且つ粒度が100メッシュのふるいを95重量%以上通過するように調製されたHPMCを用いたものが記載されている。

(4) 特開平6-172161号公報には、20℃における2%水溶液の粘度が14,000 cP以上であり、メトキシル基含有量が19～24重量%、ヒドロキシプロポキシル基が4～12重量%であり、且つ粒度が100メッシュのふるいを95重量%以上通過するように調製されたHPMCを用いたものが記載されている。

(5) 特許第2686215号公報には、20℃における2%水溶液の粘度が1,000 cP以上であり、メトキシル基含有量が19～30重量%、ヒドロキシプロポキシル基が4～12重量%であり、且つ粒度が1000メッシュのふるいを95重量%以上通過でき、ゆるみ見掛け密度が0.35 g/ml以下になるように調製されたHPMCを用いたものが記載されている。

湿式顆粒圧縮法により製造する親水性マトリックス基剤を用いた徐放性錠剤の例としては、例えばつぎのものが知られている。

(6) 特公平4-164025号公報には、20℃における2%水溶液の粘度が80 cP以上であるメチルセルロースに主薬や賦形剤などを混合し、水あるいは含水有機溶剤を加えて練合して得られた顆粒を用いたものが記載されている。

(7) 特開平5-255125号公報には、部分湿式造粒法と称し、薬物を結合剤を用いて湿式造粒した薬物顆粒にHPMCや水溶性成分を混合し打錠を行って、所定の関係式に従い薬物が放出される徐放性錠剤を調製しているものが記載されている。

さらに、湿式顆粒圧縮法を用い、流動性に優れ直打が可能な添加剤組成物にしたものとしては、例えばつぎのものが知られている。

(8) 特公平6-25073号公報に、ヘテロ多糖とヘテロ多糖を架橋するこ

とができる多糖材料を含んで成る親水性材料 20～60 重量%、及び不活性医薬充填剤 40～80 重量%を含んで成る顆粒を用いたものが記載されている。

(9) 特開平 4-312522 号公報に、HPMC を溶解温度以上の熱水に懸濁し、タンニン酸、アクリル酸-メタクリル酸メチル-メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合又はメタクリル酸-アクリル酸エステル共重合体を添加した後、噴霧乾燥して得られる組成物を用いたものが記載されている。

(10) 特開平 6-239764 号公報に、微結晶セルロースを分散した HPMC 水溶液を噴霧乾燥して得られる組成物を用いたものが記載されている。

しかし、以上に紹介したような徐放性錠剤の製造に良く使用されている HPMC に代表される親水性マトリックス基剤（セルロースエーテル類など）の粉末は打錠時の流動性が悪いことが知られており、その物性は高粘度タイプ（高分子量）のものほど顕著に現れる。

直接粉末圧縮法を用いた (1)～(5) の公報記載の方法では、錠剤としての総重量が不均一になったり、薬物や他の賦形剤との混合性が悪化したりして、薬効成分の溶出速度を正確にコントロールすることは難しくなる。処方によっては回転式打錠機での製造自体が出来ない恐れもある。直接粉末圧縮法の場合、徐放性錠剤についての改善努力の大半は徐放性の面に向けられており、錠剤化の面については十分に言及されていない。

親水性マトリックス基剤として低粘度タイプのものを用いた場合には若干流動性は良くなるが、水和時のゲル強度が小さいため、ゲル層を十分に形成する前に錠剤としての形態が崩れてしまったり、ゲル層を形成しても崩壊時間が短く徐放効果が得られなくなったりする。結果として、徐放性基剤成分の添加量を多くしなければならなくなり、錠剤全体の径は大きくなり服用しにくくなるという問題が生じる。

一方、湿式顆粒圧縮法による製造方法の場合、特開平 5-255125 号公報記載の方法 (7) では、薬物を主とした顆粒の製造を行っているだけで、流動性、混合性、圧縮成形に難のある薬物には有効であろうが、HPMC の物性には何ら関係を示さないため、前述した直接粉末圧縮法の場合と同様の欠点が認められる。これに対し、特開平 4-164025 号公報記載の方法 (6) は、メチルセルロースに薬物や賦形剤を混合し、水あるいは含水有機溶剤を加えて

練合して得られた顆粒が用いられているため、メチルセルロースの性質は改善されていると思われる。然れども、水に対して不安定な薬物では分解などの懸念があるため、未処理の状態で混合・錠剤化することが好ましく、打錠障害を有する薬物を除けば、徐放性基剤と共に造粒を行うことが適当であるとは言い難い。

それ故に、薬物粉末と混合するだけで徐放性錠剤が得られる、流動性に優れた添加剤組成物が望まれるわけであるが、特公平6-25073号公報記載の方法(8)では、添加剤組成物にトラガントやアカシアなどの天然ガムを含むため、ロット間で品質が変動する恐れがある。特開平4-312522号

(9)、特開平6-239764号(10)の公報記載の方法は、共に噴霧乾燥を行うものであり、添加剤組成物を調製する方法としては、コストと生産性の面で好ましくない。また、得られた組成物の物性についても、特開平6-239764号記載のものでは、組成物中のHPMC含有量が少ない(20%)にもかかわらず見掛け密度は小さく(0.20g/ml)、回転式打錠機などで錠剤化を行う際に充填量に制限ができてしまう。

本発明の目的は、薬効成分の溶出速度が正確にコントロールされている徐放性錠剤を製造するために有用な、打錠時の流動性に優れた添加剤組成物及びその製造方法を提供することにある。

特に本発明は、水和時のゲル強度が大きく、錠剤中への添加量が少なくて済むなど徐放性の面では優れているが、錠剤化の面で流動性や混合性が悪いいため、造粒するのに高度技術を必要とすることが普及を妨げる一要因となっているHPMCなどの高粘度タイプの親水性マトリックス基剤を主成分として含むにも係わらず、流動性、混合性に優れている細粒からなる徐放性製剤用の添加剤組成物とその製造方法を提供することを目的とする。

また本発明は、流動性と混合性に優れた細粒からなる上記の添加剤組成物を含有する徐放性錠剤とその製造方法を提供することを目的とするものである。

発明の開示

前記の目的を達成するためになされた本発明の徐放性錠剤を製するための添加剤組成物は、親水性マトリックス基剤、又は、親水性マトリックス基剤と不

活性医薬充填剤の混合物を、溶剤もしくは結合剤を用いて湿式造粒されてなり、主としてつぎの各発明を包含する。

(1) 親水性マトリックス基剤 50～100重量%及び不活性医薬充填剤 0～50重量%より成り、ゆるみ見掛け密度が0.35 g/ml以上で且つ安息角が40°以下である細粒から成ることを特徴とする、徐放性錠剤用添加剤組成物。

(2) 親水性マトリックス基剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムから選ばれた少なくとも1種を含むことを特徴とする、(1)項に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物。

(3) 不活性医薬充填剤が、乳糖、蔗糖、果糖、デキストリン、サイクロデキストリン、結晶セルロース、粉末セルロース、マンニトール、キシリトール及びソルビトールから選ばれた少なくとも1種を含むことを特徴とする、(1)項又は(2)項に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物。

(4) 親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の組成物を、溶剤もしくは結合剤を用いて湿式造粒することを特徴とする、親水性マトリックス基剤 50～100重量%及び不活性医薬充填剤 0～50重量%より成り、ゆるみ見掛け密度が0.35 g/ml以上で且つ安息角が40°以下である細粒から成る徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。

(5) 前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物に、親水性マトリックス基剤が溶解を開始する比率以下の水を含む有機溶剤を加えて練合し、練合物を解砕機で整粒することを特徴とする、(4)項に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。

(6) 前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物に、親水性マトリックス基剤が溶解を開始する比率以下の水を含む有機溶剤を加えて攪拌造粒を行うことを特徴とする、(4)項に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。

(7) 前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物を、親水性マトリックス基剤の溶解温度以上の熱水もしくは含水有機溶剤で湿式造粒することを特徴とする、(4)項に記載の徐放性錠

剤用添加剤組成物の製造方法。

(8) 水を加えて浸潤せしめた結晶セルロース又は粉末セルロースからなる不活性医薬充填剤に、前記親水性マトリックス基剤を散布して湿式造粒することとを特徴とする、(4) 項に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。

(9) 水を加えて浸潤せしめた結晶セルロース又は粉末セルロースからなる不活性医薬充填剤に、前記親水性マトリックス基剤を散布して遠心転動造粒することとを特徴とする、(4) 項に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。

(10) 前記不活性医薬充填剤が、乳糖、蔗糖、果糖、デキストリン、サイクロデキストリン、結晶セルロース、粉末セルロース、マンニトール、キシリトール及びソルビトールから選ばれた少なくとも1種を含むことを特徴とする、(4) 項～(7) 項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。

(11) 前記親水性マトリックス基剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムから選ばれた少なくとも1種を含むことを特徴とする、(4) 項～(10) 項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。

(12) 親水性マトリックス基剤50～100重量%及び不活性医薬充填剤0～50重量%より成り、ゆるみ見掛け密度が0.35 g/ml以上で且つ安息角が40°以下の細粒から成る徐放性錠剤用添加剤組成物と主薬成分を含有することを特徴とする、徐放性錠剤。

(13) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムから選ばれた少なくとも1種を親水性マトリックス基剤として含むものであることを特徴とする、(12) 項に記載の徐放性錠剤。

(14) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、乳糖、蔗糖、果糖、デキストリン、サイクロデキストリン、結晶セルロース、粉末セルロース、マンニトール、キシリトール及びソルビトールから選ばれた少なくとも1種を不活性医薬充填剤として含むものであることを特徴とする、(12) 項又は(13) 項に記載の徐放性錠剤。

(15) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物を溶剤もしくは結合剤を用いて湿式造粒することをによって製造されているものであることを特徴とする、(12) 項～(14) 項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤。

(16) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物に、親水性マトリックス基剤が溶解を開始する比率以下の水を含む有機溶剤を加えて練合し、練合物を解砕機で整粒することによって製造されているものであることを特徴とする、(12) 項～(14) 項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤。

(17) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物に、親水性マトリックス基剤が溶解を開始する比率以下の水を含む有機溶剤を加えて攪拌造粒を行うことによって製造されているものであることを特徴とする、(12) 項～(14) 項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤。

(18) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物を、親水性マトリックス基剤の溶解温度以上の熱水もしくは含水有機溶剤で湿式造粒することによって製造されているものであることを特徴とする、(12) 項～(14) 項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤。

(19) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、水を加えて浸潤せしめた結晶セルロース又は粉末セルロースからなる不活性医薬充填剤に、前記親水性マトリックス基剤を散布して湿式造粒することによって製造されているものであることを特徴とする、(12) 項～(14) 項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤。

(20) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、水を加えて浸潤せしめた結晶セルロース又は粉末セルロースに、親水性マトリックス基剤を散布して遠心転動造粒する方法で製造されているものであることを特徴とする、(12) 項～(14) 項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤。

(21) 親水性マトリックス基剤50～100重量%及び不活性医薬充填剤0～50重量%より成り、ゆるみ見掛け密度が0.35 g/ml以上で且つ安息角が40°以下の細粒から成る徐放性錠剤用添加剤組成物に主薬をそのまま加

えて打錠するか、又は主薬に他の添加剤を加えて造粒して得られる細粒を加えて打錠することを特徴とする、徐放性錠剤の製造方法。

(22) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、該組成物中に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムから選ばれた少なくとも1種からなる親水性マトリックス基剤を含むものであることを特徴とする、(21) 項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

(23) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、該組成物中に、乳糖、蔗糖、果糖、デキストリン、サイクロデキストリン、結晶セルロース、粉末セルロース、マンニトール、キシリトール及びソルビトールから選ばれた少なくとも1種からなる不活性医薬充填剤を含むことを特徴とする、(21) 項又は(22) 項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

(24) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物を、溶剤もしくは結合剤を用いて湿式造粒することによって製造されているものであることを特徴とする、(21) 項～(23) 項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

(25) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物に、親水性マトリックス基剤が溶解を開始する比率以下の水を含む有機溶剤を加えて練合し、練合物を解砕機で整粒することによって製造されているものであることを特徴とする、(21) 項～(23) 項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

(26) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物に、親水性マトリックス基剤が溶解を開始する比率以下の水を含む有機溶剤を加えて攪拌造粒を行うことによって製造されているものであることを特徴とする、(21) 項～(23) 項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

(27) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物を、親水性マトリックス基剤の溶解温度以上の熱水もしくは含水有機溶剤で湿式造粒することに

よって製造されているものであることを特徴とする、(21)項～(23)項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

(28) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、水を加えて浸潤せしめた結晶セルロース又は粉末セルロースからなる不活性医薬充填剤に、前記親水性マトリックス基剤を散布して湿式造粒することによって製造されているものであることを特徴とする、(21)項～(23)項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

(29) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、水を加えて浸潤せしめた結晶セルロース又は粉末セルロースからなる不活性医薬充填剤に、前記親水性マトリックス基剤を散布して遠心転動造粒することによって製造されているものであることを特徴とする、(21)項～(23)項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

(30) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、前記不活性医薬充填剤として、乳糖、蔗糖、果糖、デキストリン、サイクロデキストリン、結晶セルロース、粉末セルロース、マンニトール、キシリトール及びソルビトールから選ばれた少なくとも1種からなる不活性医薬充填剤を使用して製造されているものであることを特徴とする、(24)項～(27)項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

(31) 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、前記親水性マトリックス基剤として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムから選ばれた少なくとも1種からなる親水性マトリックス基剤を使用して製造されているものであることを特徴とする、(24)項～(30)項のいずれか1項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

ここでいう「ゆるみ見掛け密度」とは、以下の測定方法で求めたものを指す。日本工業規格・塩化ビニル樹脂試験方法(JIS K6721)に基づいて制作されたカサ比重測定器((株)蔵持科学器械製作所製)を用い、所定量の試料をダンパーを差し込んだ漏斗に入れ、速やかにダンパーを引き抜き、試料を内容積100mlの受器に連続的に自然落下させる。受器から盛り上がった試料をガラス棒ですり落とした後、試料の入った受器の質量を量り密度を算出する。

また、「安息角」は、注入法により求めたものを示す。すなわち、電磁振動式安息角測定器（筒井理化学器器（株）製）を用い、所定量の試料を振動により測定用テーブルに落とし、テーブルの周囲から試料がこぼれはじめるまで継続し、円錐状の堆積を形成させ、その傾斜角を分度器で読みとる。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明の添加剤組成物の均一混合性を示す図である。

第2図は、本発明の徐放性錠剤の薬物溶出パターンを示す図である。

第3図は、本発明の徐放性錠剤の薬物溶出パターンに及ぼす試験液の影響を示す図である。

第4図は、本発明の徐放性錠剤におけるアセトアミノフェンの溶出パターンを示す図である。

第5図は、本発明の徐放性錠剤におけるテオフィリンの溶出パターンを示す図である。

第6図は、本発明の徐放性錠剤におけるニフェジピンの溶出パターンを示す図である。

発明を実施するための最良の形態

添加剤組成物に使用される親水性マトリックス基剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及びそれらの2種以上の混合物から選ばれた1種を含むものが挙げられる。

HPMCの場合、日本薬局方（第13改正）のHPMC2208があり、例えば信越化学工業（株）製のメトローズという商品名で市販されているものが挙げられる。その中で、20℃における2%水溶液の粘度が4,000cP以上である高粘度タイプである90SH-4000、90SH-15000、90SH-30000、90SH-100000のように、薬物との混合性や打錠時の流動性が特に悪いものを使用することができる。同様に、HPCの場合は、粘度が1,000cP以上であるもの（HPC-H、日本曹達（株）製）、メチルセルロースの場合は、粘度が1,500cP以上であるもの（SM-1

500、SM-4000、SM-8000、信越化学工業（株）製）等を使用することができる。

添加剤組成物に使用される不活性医薬充填剤としては、乳糖、蔗糖、果糖、デキストリン、サイクロデキストリン、結晶セルロース、粉末セルロース、マンニトール、キシリトール、ソルビトール及びそれらの2種以上の混合物等が挙げられる。

本発明の錠剤用添加剤組成物の製造方法は、上記親水性マトリックス基剤の錠剤化の面で不利益な物性を改善するものであり、基本的には、親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と不活性医薬充填剤の混合物に、溶剤もしくは結合剤を加えて練合し、造粒することを特徴とするものである。

造粒に際して加えられる溶剤は、親水性マトリックス基剤が溶解を開始する比率以下の水を含む有機溶剤が適している。例えばHPMC2208の90SH-4000は、水の比率が30%を越えると溶解が開始する。35%以上の含水有機溶剤を用いた場合には、HPMCはすぐさまゲル化を生じ高粘性を帯びるため、粉体層全体に液を行き渡らせることが困難になり、まま粉状の凝集塊と未処理状態の粉末からなる不均一なものしか得られない。

なお、親水性マトリックス基剤が溶解を開始する比率とは、以下のことを言う。すなわち、予め有機溶剤中に親水性マトリックス基剤を約0.1%という十分に少ない量で加えて攪拌し、分散させる。これに一定量の水を加えて分散を継続する。分散を停止して30分間放置した際に、水分含量比が低い領域では親水性マトリックス基剤は沈降して相分離を生じるが、ある割合以上から均質な相を形成し始める。この時の水含量比を指す。

有機溶剤としては、水と相溶するものであればよく、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類やアセトン等が使用できるが、毒性の面からエタノールが好ましい。

この徐放性錠剤を製造するために使用される添加剤組成物の製造方法は、親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と不活性医薬充填剤の混合物に、含水有機溶剤を加え、高速攪拌する攪拌造粒法、もしくは、ニーダーで練合し、解砕（粉碎）機で整粒した後、流動層で乾燥を行う破碎造粒法が望ましい。流動層造粒法を用いた場合には、粉体層中の粒子表面の一部にしか結

合剤が付着しないため、圧密化しないまま３次粒子が形成され、かさ高い造粒物しか得ることができない。複合型流動層造粒法を用いた場合には、粉体層全体にまで溶剤を行き渡らせることが容易であるため、幾分粒子同士を圧密化させることが可能である。しかし、上記親水性マトリックス基剤は繊維状粒子であるものが多いため、粒子同士を絡み合わせるにより圧密化を行うことが必要であり、所望する流動性で見掛け密度を付与する造粒物を得るには、攪拌造粒法が好ましく、破碎造粒法が最も好ましい。

また、結晶セルロース又は粉末セルロース（以下、セルロース）のように吸水性と塑性変形性（可塑性）に富む不活性医薬充填剤を用いる場合には、例外的に水のみで製造することができる。セルロースを遠心転動造粒装置に仕込み、回転円盤を回転させつつ、水を噴霧してセルロースを浸潤せしめた後、親水性マトリックス基剤を散布し、さらに水を噴霧して造粒を行う方法である。この方法では、水のための造粒にもかかわらず、セルロースの吸水性に助けられるため、親水性マトリックス基剤はゲル化・凝集を生じることではなく、均質に複合粒子の成長は進む。より圧密化した造粒物を得たいのならば、ニーダーを用いてセルロースに水を加えて練合した後、親水性マトリックス基剤を徐々に散布し、均質になるまで練合を続ける。該混合物を解砕機で整粒した後、遠心転動造粒装置に移し、水を噴霧して造粒を行えば効果は大である。

添加剤組成物中の親水性マトリックス基剤の含量については、該添加剤組成物を用いて製造した徐放性錠剤からの薬効成分の投与量に応じて選択を行うのが好ましい。マレイン酸クロルフェニラミンやニフェジピンなどのように一回の投与量が数mgの薬物については、親水性マトリックス基剤の含量が50重量%のものやそれ以上のものを用いても構わないが、アセトアミノフェンやテオフィリンなどのように一回の投与量が数百mg要するものについては、錠剤重量や錠剤径の増大を回避するため親水性マトリックス基剤の含量が80重量%以上の組成物を用いることが好ましい。

上記添加剤組成物の粒度に関しては、通常18号のふるいを通過できるものであり、好ましくは30号のふるいを通過できるもの、最も好ましくは42号のふるいを通過できるものである。18号のふるいに残分する粒子を用いた場合には、粒子の表面積が小さいため、圧縮形成されても錠剤中の分布は密にな

りにくい。そのため、連続したゲル層が形成されにくい状態で水の浸入を招き、溶出の初期に錠剤の崩壊を生じる場合があり好ましくない。なお、ここで言う粒度とは、日本工業規格・試験用ふるい（J I S Z 8 8 0 1）に規定している標準網ふるいを用い、ふるい分け試験方法通則（J I S Z 8 8 1 5）によって求めたものを指す。

この方法によって得られた添加剤組成物には、主薬を直接加えて混合するか、又は主薬に他の添加剤を加えて造粒して得られた細粒を加えて混合し、さらに必要に応じて滑沢剤などを加えた後、常法によって打錠機で徐放性錠剤とすることができる。

上記添加剤組成物は、主薬や他の賦形剤との混合性に優れ、V型混合機による混合では、混合直後から薬物含量が一定になりバラツキが少ない。

また、安息角が 40° 以下であるため流動性に優れ、錠剤の重量変動係数は極めて小さい。それ故、錠剤中の親水性マトリックス基剤及び主薬の含量を正確にコントロールすることができ、薬効成分の溶出速度をより調整設定し易くする。さらに、ゆるみ見掛け密度は、例えば、HPMC（90SH-4000）のような親水性マトリックス基剤100重量%からなる組成物では 0.35 g/ml 以上であり、該親水性マトリックス基剤50重量%及び不活性医薬充填剤50重量%からなる組成物では 0.45 g/ml 以上であるため、所望する錠剤重量まで錠剤組成物を打錠機に充填することができる。

薬効成分の溶出速度を調整する際、錠剤中の親水性マトリックス基剤の含量はマトリックス基剤の種類、薬効成分の水や消化液に対する溶解度及び付与させたい徐放性能により異なるが、通常は5～90重量%、好ましくは20～60重量%である。5重量%以下であると十分な徐放性能を得ることができなくなる場合もあり好ましくないし、90重量%以上であると薬効成分の溶出速度が低下し過ぎる場合もあり好ましくない。

本発明の添加剤組成物は、未処理の親水性マトリックス基剤に比べて水和時の膨潤量が増大するため、消化管内での滞留時間の延長を図ることができる。これは、上記添加剤組成物を製造する際、乾燥工程中に膨潤した親水性マトリックス基剤の粒子内で、分子間水素結合（物理的架橋）が形成され、結晶構造性が増大し、再水和時により大きな膨潤性を示すようになるからである。結果

として、消化管内壁への付着性が増し、消化管内での滞留時間を長くすることができる。また、膨潤性を付与することにより、高粘度タイプの親水性マトリックス基剤を用いた場合に危惧される、ゲル層の崩壊が極度に遅延し、薬効成分の残量が残りに少なくなってきた時に、溶出速度の低下を招くということもなくなる。

以下、本発明の具体的態様を実施例及び比較例により説明するが、本発明はこれらの記載によって限定されるものではない。

実施例 1

HPMC（信越化学工業（株）製、メトロース、90SH-4000）500gと乳糖（DMV製、Pharmatose、350M Lactose）500gを容量8リッターのニーダー（深江工業（株）製）に仕込み、水／エタノール＝25／75の混合液を1.0kg加え15分間練合した。練合物を3mm径スクリーンを付した解砕機（（株）ダルトン製、パワーミルP-3型、）で整粒した後、流動層造粒装置（フロイント産業（株）製、FLO-5型）で乾燥し、乾燥顆粒を30号のふるいで篩別調粒した。この操作を3回繰り返し2.2kgの細粒を得た。安息角及びゆるみ見掛け密度は表1のとおりであった。

比較例 1

HPMC（90SH-4000）100gと乳糖100gを流動層造粒装置（フロイント産業（株）製、FL-MINI型）に仕込み、水／エタノール＝25／75の混合液200gを30mL／分の速度で噴霧した（スプレー圧：0.1MPa、吸気温度：70-75℃、排気温度：30-35℃）。乾燥後、30号のふるいで篩別調粒し、178gの細粒を得た。安息角及びゆるみ見掛け密度は表1のとおりであった。

比較例 2

HPMC（90SH-4000）250gと乳糖250gを複合型流動層造粒装置（フロイント産業（株）製、SFC-MINI型）に仕込み、水／エタノール＝25／75の混合液500gを80mL／分の速度で噴霧した（スプレー圧：0.2MPa、ローター回転数：300rpm、アジテーター回転数：500rpm、給気温度：70-75℃、排気温度：30-35℃）。乾燥後、

30号のふるいで篩別調粒し、339gの細粒を得た。安息角及びゆるみ見掛け密度は表1のとおりであった。

〔表1〕

| | | 実施例1 | 比較例1 | 比較例2 |
|--------------------|------|------|------|------|
| 組成 (%) | HPMC | 50 | 50 | 50 |
| | 乳糖 | 50 | 50 | 50 |
| 安息角(度) | | 37 | 45 | 41 |
| ゆるみ見掛け密度 (g/ml) | | 0.49 | 0.20 | 0.27 |

実施例2

HPMC(90SH-4000)800gと乳糖200gをニーダーに仕込み、水/エタノール=20/80の混合液を1.2kg加え15分間練合した。以下、実施例1と同様の操作条件で整粒、乾燥、篩別を行い、752gの細粒を得た。安息角及びゆるみ見掛け密度は表2のとおりであった。

比較例3

HPMC(90SH-4000)96gと乳糖24gを流動層造粒装置(フロイント産業(株)製、FL-MINI型)に仕込み、水/エタノール=20/80の混合液150gを20ml/分の速度で噴霧した(スプレー圧:0.1MPa、吸気温度:70-75℃、排気温度:30-35℃)。乾燥後、30号のふるいで篩別調粒し、79gの細粒を得た。安息角及びゆるみ見掛け密度は表2のとおりであった。

比較例4

HPMC(90SH-4000)240gと乳糖60gを複合型流動層造粒装置(フロイント産業(株)製、SFC-MINI型)に仕込み、水/エタノール=20/80の混合液375gを54ml/分の速度で噴霧した(スプレ

一圧：0.2 MPa、ローター回転数：300 rpm、アジテーター回転数：500 rpm、給気温度：70-75℃、排気温度：30-35℃。乾燥後、30号のふるいで篩別調粒し、173 gの細粒を得た。安息角及びゆるみ見掛け密度は表2のとおりであった。

【表2】

| | | 実施例2 | 比較例3 | 比較例4 |
|--------------------|------|------|------|------|
| 組成 (%) | HPMC | 80 | 80 | 80 |
| | 乳糖 | 20 | 20 | 20 |
| 安息角(度) | | 39 | 46 | 42 |
| ゆるみ見掛け密度 (g/ml) | | 0.40 | 0.15 | 0.27 |

実施例3

HPMC(90SH-4000)1.0kgをニーダーに仕込み、水/エタノール=20/80の混合液を1.2kg加え15分間練合した。以下、実施例1と同様の操作条件で整粒、乾燥、篩別を行い、813gの細粒を得た。安息角及びゆるみ見掛け密度は表3のとおりであった。

比較例5

HPMC(90SH-4000)120gを流動層造粒装置(フロイント産業(株)製、FL-MINI型)に仕込み、水/エタノール=20/80の混合液150gを20ml/分の速度で噴霧した(スプレー圧：0.1MPa、吸気温度：70-75℃、排気温度：30-35℃)。乾燥後、30号のふるいで篩別調粒し、81gの細粒を得た。安息角及びゆるみ見掛け密度は表3のとおりであった。

比較例6

HPMC(90SH-4000)300gを複合型流動層造粒装置(フロイント産業(株)製、SFC-MINI型)に仕込み、水/エタノール=20/

80の混合液375gを54ml/分の速度で噴霧した（スプレー圧：0.2 MPa、ローター回転数：300rpm、アジテーター回転数：500rpm、給気温度：70-75℃、排気温度：30-35℃）。乾燥後、30号のふるいで篩別調粒し、153gの顆粒を得た。安息角及びゆるみ見掛け密度は表3のとおりであった。

比較例7

無処理のHPMC（90SH-4000）の安息角とゆるみ見掛け密度を測定した。結果を表3に示す。

〔表3〕

| | | 実施例3 | 比較例5 | 比較例6 | 比較例7 |
|--------------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| 組成 (%) | HPMC 乳糖 | 100 0 | 100 0 | 100 0 | 100 0 |
| 安息角（度） | | 40 | 50 | 43 | 43 |
| ゆるみ見掛け密度 (g/ml) | | 0.35 | 0.11 | 0.23 | 0.34 |

各種造粒方法を用い、HPMCの含量比を変えた添加剤組成物の製造を行ったが、表1～3に示すように、ニーダーで練合した後、解砕機で整粒を行う破碎造粒法が、ゆるみ見掛け密度が大きく、安息角が小さく流動性が良いものを得るのに最も適していた。

実施例4

実施例1で得た添加剤組成物（HPMC／乳糖（50／50））800gに、直打用乳糖（フロイント産業（株）製、ダイラクトーズS）155gとマレイン酸クロルフェニラミン（福寿製薬（株）製）40gを加え、V型混合機（（株）徳寿工作所製、V-10型）に仕込んだ。混合中、経時的に混合機内の3箇所よりサンプリングを行い、分光光度計（日本分光（株）製、Ubest-35）にてマレイン酸クロルフェニラミン量を求め、その割合から混合性を

評価した。結果を図1に示す。混合直後から薬物の含量は一定であり、バラツキも小さいことから、本発明の添加剤組成物は混合性に優れていることがわかる。

比較例 8

無処理のHPMC（90SH-4000）400gに直打用乳糖（フロイント産業（株）製、ダイラクトーズ-S）555gとマレイン酸クロルフェニラミン40gをV型混合機に仕込み、実施例4と同様の操作で混合性を調べた。結果を図1に示す。混合時間が20分を経過しても薬物含量は一定とならず、バラツキも大きかった。

実施例 5

実施例4で調製した混合物にステアリン酸マグネシウムを0.5%分加え、ロータリー打錠機（（株）畑鉄工所製、HT-30型）を用いて打錠を行った。得られた錠剤の錠剤重量は200mgであり、重量変動係数は1.6%と小さく、錠剤硬度は9.7kg/cm²と高かった。

比較例 9

比較例8で調製した混合物についても、実施例5と同様に打錠実験を行ったが、粉末の流動性が悪く、十分な打錠ができないことがわかった。

実施例 6

単発式打錠機（（株）富士薬品器械製、FY-MCU-T型）を用い、マレイン酸クロルフェニラミン6mgと実施例1で調製した添加剤組成物HPMC/乳糖（50/50）140mgを含み、直打用乳糖とステアリン酸マグネシウムを加え錠剤重量を200mgとした、HPMCを35%含有する8mm径の錠剤を500錠製造した。得られた錠剤からの薬物溶出パターンを自動溶出試験器（日本分光（株）製、DT-610型）を用いて調べた。日局溶出試験法第2法（パドル法）に準じ、試験液に精製水900mlを用い、液温37℃、パドル回転数100rpmで、錠剤を必要量投入して行った。結果を図2に示す。

実施例 7

単発式打錠機を用い、マレイン酸クロルフェニラミン6mgと実施例1で調製した添加剤組成物HPMC/乳糖（50/50）160mgを含み、直打用

乳糖とステアリン酸マグネシウムを加え錠剤重量を200mgとした、HPMCを40%含有する8mm径の錠剤を500錠製造した。得られた錠剤からの薬物溶出パターンを実施例6と同様の条件で調べた。結果を図2に示す。

実施例 8

単発式打錠機を用い、マレイン酸クロルフェニラミン6mgと実施例1で調製した添加剤組成物HPMC/乳糖(50/50)180mgを含み、直打用乳糖とステアリン酸マグネシウムを加え錠剤重量を200mgとした、HPMCを45%含有する8mm径の錠剤を500錠製造した。得られた錠剤からの薬物溶出パターンを実施例6と同様の条件で調べた。結果を図2に示す。

図2に示すように、添加剤組成物の配合量を増やすことにより、薬物の溶出は相関的に遅延した。本発明品を用いることにより、薬効成分の溶出速度を正確にコントロールすることは容易となった。

実施例 9

実施例7で得た錠剤を用い、溶出パターンに及ぼす試験液の影響を調べた。試験液には、精製水、日局崩壊試験法試験液第1液(人工胃液、pH1.2)及び第2液(人工腸液、pH6.8)の3種類を用いた。結果を図3に示す。図3に示すように、本発明品を用いた徐放性錠剤は液性の影響を受けることなく、薬効成分の溶出を行うことができる。

実施例 10

単発式打錠機を用い、アセトアミノフェン細粒(アセトアミノフェン/乳糖=70/30)143mgと実施例3で調製したHPMCの単一造粒物100mgを含み、直打用乳糖とステアリン酸マグネシウムを加え錠剤重量を250mgとした、HPMCを40%含有する9mm径の錠剤を500錠製造した。アセトアミノフェン細粒は、別途、ハイスピードミキサー(深江工業(株)製、FMD-25J型)で攪拌造粒を行い、30号のふるいで篩別調粒したものをを用いた。得られた錠剤からの薬物溶出パターンを自動溶出試験器を用いて調べた。日局溶出試験法第2法(パドル法)に準じ、試験液に精製水900mlを用い、液温37℃、パドル回転数100rpmで行った。結果を図4に示す。

実施例 11

単発式打錠機を用い、テオフィリン細粒(テオフィリン/乳糖=70/30)

0) 143mgと実施例3で調製したHPMCの単一造粒物100mgを含み、直打用乳糖とステアリン酸マグネシウムを加え錠剤重量を250mgとした、HPMCを40%含有する9mm径の錠剤を500錠製造した。テオフィリン細粒は、別途、ハイスピードミキサーで攪拌造粒を行い、30号のふるいで篩別調粒したものをを用いた。得られた錠剤からの薬物溶出パターンを自動溶出試験器を用いて調べた。日局溶出試験法第2法（パドル法）に準じ、試験液に精製水900mlを用い、液温37℃、パドル回転数100rpmで行った。結果を図5に示す。

実施例12

単発式打錠機を用い、ニフェジピン細粒（ニフェジピン／カルボキシメチルエチルセルロース（フロイント産業（株）製）／乳糖＝10／20／70）100mgと実施例2で調製した添加剤組成物HPMC／乳糖（80／20）87.5mgを含み、直打用乳糖とステアリン酸マグネシウムを加え錠剤重量を200mgとした、HPMCを35%含有する8mm径の錠剤を500錠製造した。ニフェジピン細粒は、別途、複合型流動層造粒装置（フロイント産業（株）製、SFC-MINI型）で造粒を行い、30号のふるいで篩別調粒したものをを用いた。得られた錠剤からの薬物溶出パターンを自動溶出試験器を用いて調べた。日局溶出試験法第2法（パドル法）に準じ、試験液に日局崩壊試験法試験液第2液900mlを用い、液温37℃、パドル回転数100rpmで、錠剤を必要量投入して行った。結果を図6に示す。

実施例13

結晶セルロース（旭化成工業（株）製、アビセル、PH-101）1,000gをニーダーに仕込み、水740gを加え15分間練合した。練合物を半量にし、スクリーフィーダーを用いてHPMC（90SH-4000）500gを50g／分の速度で散布しながら練合を続け、散布終了後、さらに15分間練合を継続した。この練合物を3mm径スクリーンを付した解砕機（（株）ダルトン製、パワーミルP-3型、）で整粒した後、遠心転動造粒装置（フロイント産業（株）製、CF-360）に仕込み、回転円盤を回転しつつ、水を10ml／分の速度で270g噴霧した（ローター回転数：200～400、スプレー空気圧：0.1MPa、スプレー空気量：15リッター／分、スリット空

気量：150～400リッター／分)。乾燥後、乾燥顆粒を42号のふるいで篩別調粒し、778gの細粒を得た。この細粒の安息角は38°であり、ゆるみ見掛け密度は0.38g/mlであった。

産業上の利用可能性

以上のように、本発明によれば、例えば図4～6に示すように、水に対する溶解度の異なる種々の薬物においても、本発明品を用いた徐放性錠剤からは、所望する薬効成分の溶出パターンを容易に得ることができる。

請 求 の 範 囲

1. 親水性マトリックス基剤 50～100重量%及び不活性医薬充填剤 0～50重量%より成り、ゆるみ見掛け密度が 0.35 g/ml 以上で且つ安息角が 40° 以下である細粒から成ることを特徴とする、徐放性錠剤用添加剤組成物。
2. 親水性マトリックス基剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウム及から選ばれた少なくとも1種を含むことを特徴とする、請求項第1に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物。
3. 不活性医薬充填剤が、乳糖、蔗糖、果糖、デキストリン、サイクロデキストリン、結晶セルロース、粉末セルロース、マンニトール、キシリトール及びソルビトールから選ばれた少なくとも1種を含むことを特徴とする、請求項第1又は第2に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物。
4. 親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤及び不活性医薬充填剤を含む組成物を、溶剤もしくは結合剤を用いて湿式造粒することを特徴とする、親水性マトリックス基剤 50～100重量%及び不活性医薬充填剤 0～50重量%よりなり、ゆるみ見掛け密度が 0.35 g/ml 以上で且つ安息角が 40° 以下である細粒から成る徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。
5. 前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤を含む組成物に、親水性マトリックス基剤が溶解を開始する比率以下の水を含む有機溶剤を加えて練合し、練合物を解砕機で整粒することを特徴とする、請求項第4に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。
6. 前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤を含む組成物に、親水性マトリックス基剤が溶解を開始する比率以下の水を含む有機溶剤を加えて攪拌造粒を行うことを特徴とする、請求項第4に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。
7. 前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤を含む組成物に、親水性マトリックス基剤の溶解温度以上の熱水もしくは含水有機溶剤で湿式造粒することを特徴とする、請求項第4に記載の

徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。

8. 水を加えて浸潤せしめた結晶セルロース又は粉末セルロースからなる不活性医薬充填剤に、前記親水性マトリックス基剤を散布して湿式造粒することを特徴とする、請求項第4に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。

9. 水を加えて浸潤せしめた結晶セルロース又は粉末セルロースからなる不活性医薬充填剤に、前記親水性マトリックス基剤を散布して遠心転動造粒することを特徴とする、請求項第4に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。

10. 前記不活性医薬充填剤が、乳糖、蔗糖、果糖、デキストリン、サイクロデキストリン、結晶セルロース、粉末セルロース、マンニトール、キシリトール及びソルビトールから選ばれた少なくとも1種を含むことを特徴とする、請求項第4～第7のいずれか1項に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。

11. 前記親水性マトリックス基剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムから選ばれた少なくとも1種を含むことを特徴とする、請求項第4～第10のいずれか1項に記載の徐放性錠剤用添加剤組成物の製造方法。

12. 親水性マトリックス基剤50～100重量%及び不活性医薬充填剤0～50重量%より成り、ゆるみ見掛け密度が0.35 g/ml以上で且つ安息角が40°以下の細粒から成る徐放性錠剤用添加剤組成物と主薬成分を含有することを特徴とする、徐放性錠剤。

13. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムから選ばれた少なくとも1種を親水性マトリックス基剤として含むものであることを特徴とする、請求項第12に記載の徐放性錠剤。

14. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、乳糖、蔗糖、果糖、デキストリン、サイクロデキストリン、結晶セルロース、粉末セルロース、マンニトール、キシリトール及びソルビトールから選ばれた少なくとも1種を不活性医薬充填剤として含むものであることを特徴とする、請求項第12又は請求項第13に記載の徐放性錠剤。

15. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基及び不活性医薬充填剤を含む組成物を、溶剤もしくは結合剤を用いて湿式造粒することによって製造されているものであることを特徴とする、請求項第12～第14のいずれか1項に記載の徐放性錠剤。

16. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物に、親水性マトリックス基剤が溶解を開始する比率以下の水を含む有機溶剤を加えて練合し、練合物を解砕機で整粒することによって製造されているものであることを特徴とする、請求項第12～第15のいずれか1項に記載の徐放性錠剤。

17. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物に、親水性マトリックス基剤が溶解を開始する比率以下の水を含む有機溶剤を加えて攪拌造粒を行うことによって製造されているものであることを特徴とする、請求項第12～第15のいずれか1項に記載の徐放性錠剤。

18. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物を、親水性マトリックス基剤の溶解温度以上の熱水もしくは含水有機溶剤で湿式造粒することによって製造されているものであることを特徴とする、請求項第12～第15のいずれか1項に記載の徐放性錠剤。

19. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、水を加えて浸潤せしめた結晶セルロース又は粉末セルロースからなる不活性医薬充填剤に、前記親水性マトリックス基剤を散布して湿式造粒することによって製造されているものであることを特徴とする、請求項第12～第15のいずれか1項に記載の徐放性錠剤。

20. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物が、水を加えて浸潤せしめた結晶セルロース又は粉末セルロースに、親水性マトリックス基剤を散布して遠心転動造粒する方法で製造されているものであることを特徴とする、請求項第12～第15のいずれか1項に記載の徐放性錠剤。

21. 親水性マトリックス基剤50～100重量%及び不活性医薬充填剤0～50重量%より成り、ゆるみ見掛け密度が0.35g/ml以上で且つ安息角が40°以下の細粒から成る徐放性錠剤用添加剤組成物に主薬をそのまま加

えるか、又は主薬に他の添加剤を加えて造粒して得られる細粒を加えて打錠することを特徴とする、徐放性錠剤の製造方法。

22. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、該組成物中に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムから選ばれた少なくとも1種からなる親水性マトリックス基剤を含むものであることを特徴とする、請求項第21に記載の徐放性錠剤の製造方法。

23. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、該組成物中に、乳糖、蔗糖、果糖、デキストリン、サイクロデキストリン、結晶セルロース、粉末セルロース、マンニトール、キシリトール及びソルビトールから選ばれた少なくとも1種からなる不活性医薬充填剤を含むことを特徴とする、請求項第21又は請求項第22に記載の徐放性錠剤の製造方法。

24. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、親水性マトリックス基剤、親水性マトリックス基剤及び不活性医薬充填剤を、溶剤もしくは結合剤を用いて湿式造粒することによって製造されているものであることを特徴とする、請求項第21～第23のいずれか1項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

25. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物に、親水性マトリックス基剤が溶解を開始する比率以下の水を含む有機溶剤を加えて練合し、練合物を解砕機で整粒することによって製造されているものであることを特徴とする、請求項第21～第24のいずれか1項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

26. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物に、親水性マトリックス基剤が溶解を開始する比率以下の水を含む有機溶剤を加えて攪拌造粒を行うことによって製造されているものであることを特徴とする、請求項第21～第24のいずれか1項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

27. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、前記親水性マトリックス基剤、又は親水性マトリックス基剤と前記不活性医薬充填剤の混合物を、親水性マトリックス基剤の溶解温度以上の熱水もしくは含水有機溶剤で湿式造粒することによって製造されているものであることを特徴とする、請求項第21～第24の

いずれか 1 項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

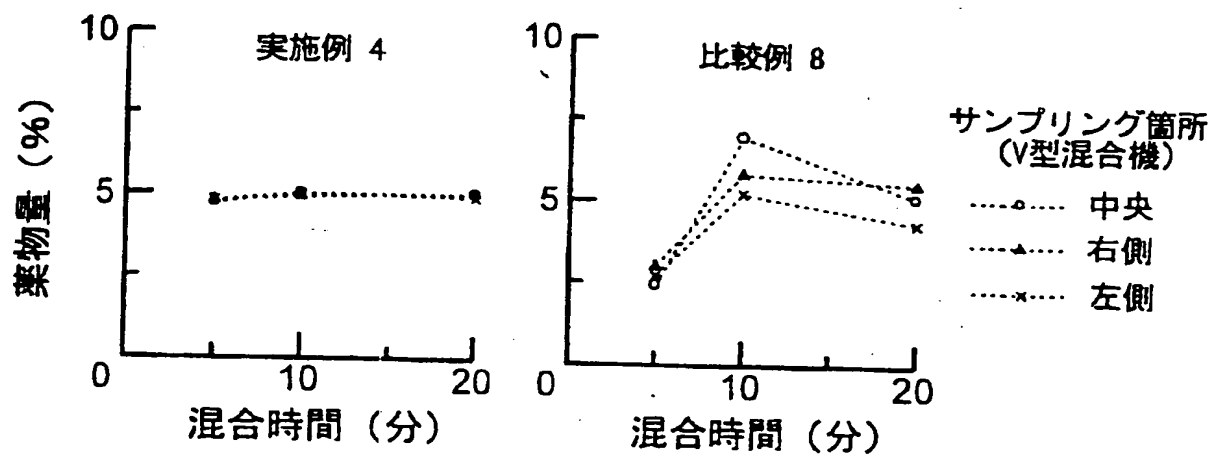
28. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、水を加えて浸潤せしめた結晶セルロース又は粉末セルロースからなる不活性医薬充填剤に、前記親水性マトリックス基剤を散布して湿式造粒することによって製造されているものであることを特徴とする、請求項第 21～第 24 のいずれか 1 項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

29. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、水を加えて浸潤せしめた結晶セルロース又は粉末セルロースからなる不活性医薬充填剤に、前記親水性マトリックス基剤を散布して遠心転動造粒することによって製造されているものであることを特徴とする、請求項第 21～第 24 のいずれか 1 項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

30. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、前記不活性医薬充填剤として、乳糖、蔗糖、果糖、デキストリン、サイクロデキストリン、結晶セルロース、粉末セルロース、マンニトール、キシリトール及びソルビトールから選ばれた少なくとも 1 種からなる不活性医薬充填剤を使用して製造されているものであることを特徴とする、請求項第 24～第 28 のいずれか 1 項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

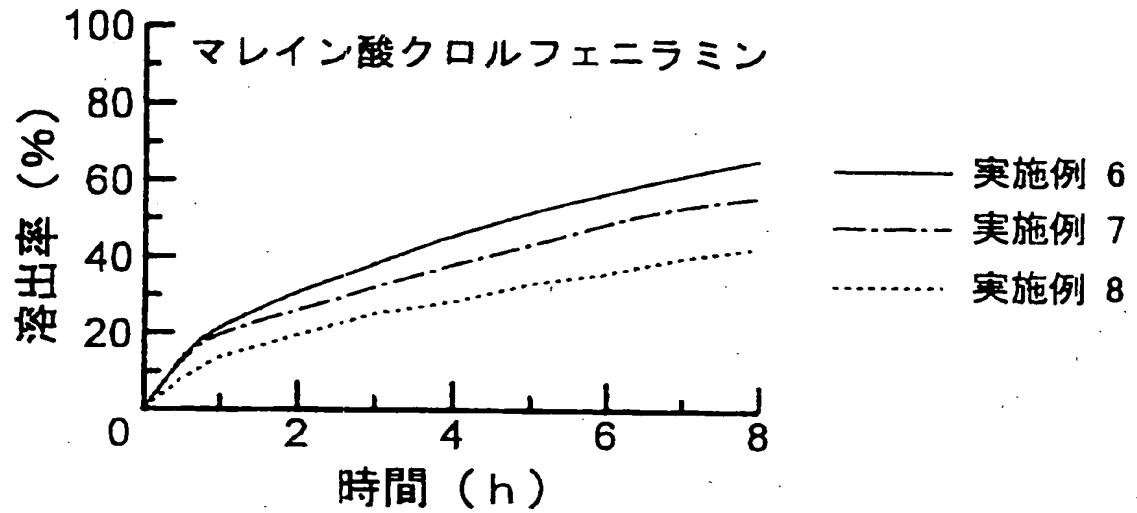
31. 前記徐放性錠剤用添加剤組成物は、前記親水性マトリックス基剤として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムから選ばれた少なくとも 1 種からなる親水性マトリックス基剤を使用して製造されているものであることを特徴とする、請求項第 24～第 30 のいずれか 1 項に記載の徐放性錠剤の製造方法。

第 1 図



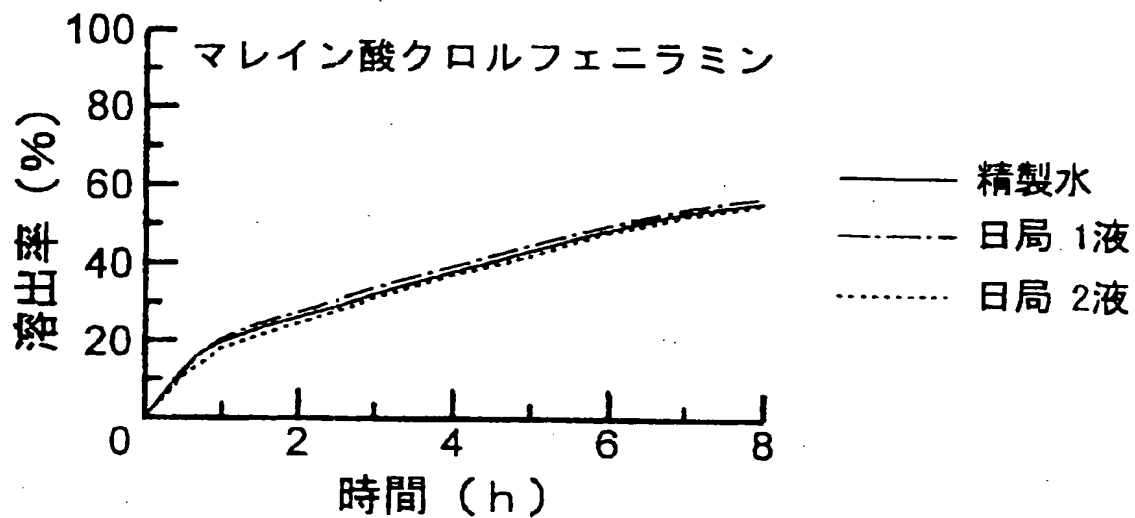
THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 2 図



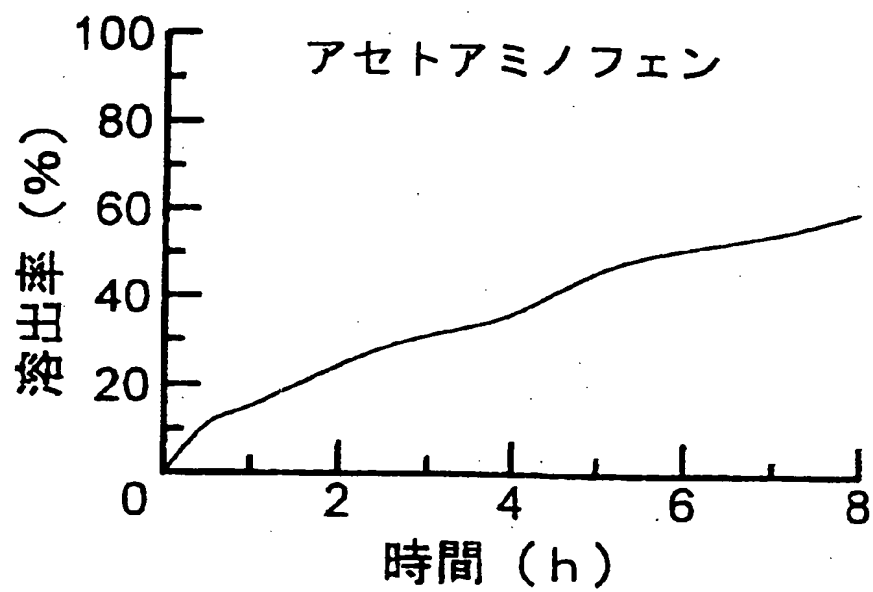
THIS PAGE BLANK (USPTO)

第3図



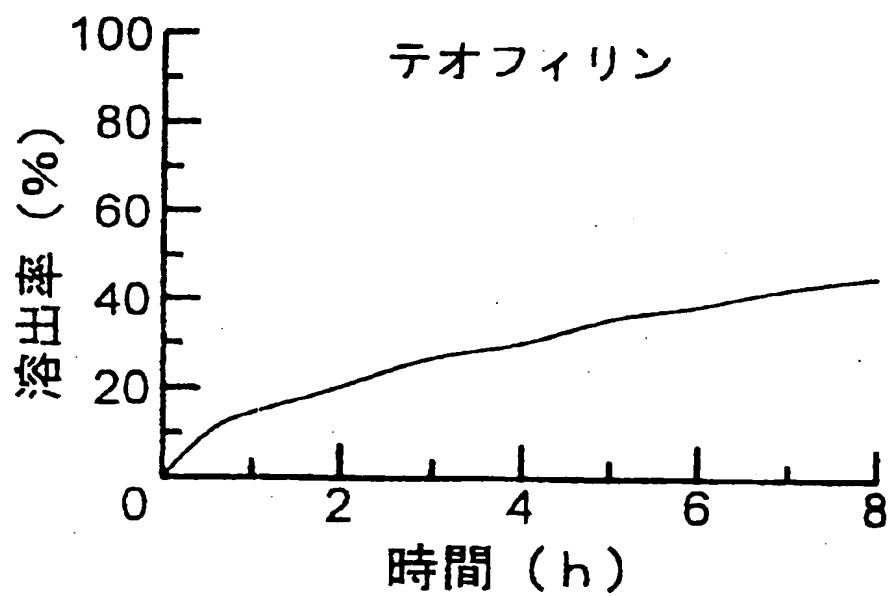
THIS PAGE BLANK (USPTO)

第4図



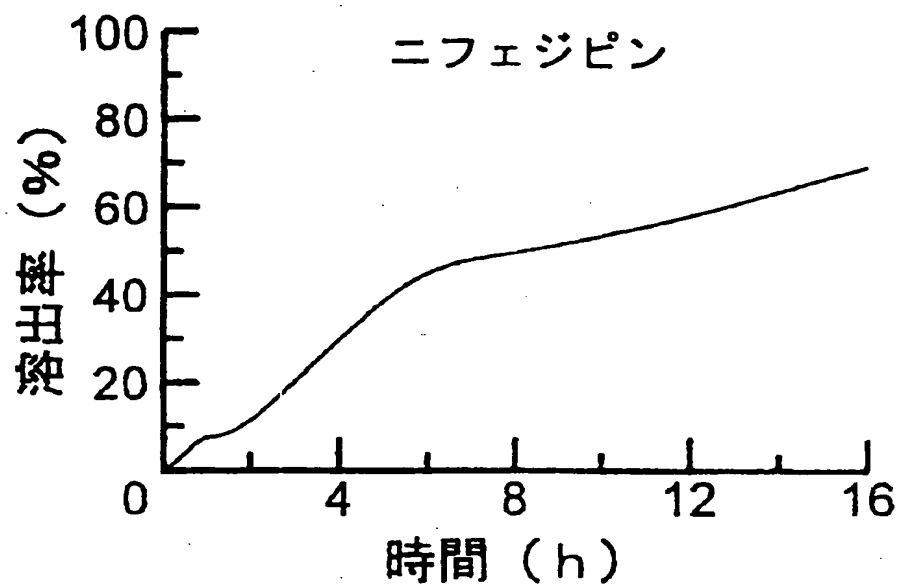
THIS PAGE BLANK (USPTO)

第5図



THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 6 図



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02408

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K9/22, A61K47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K9/22, A61K47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | JP, 6-503310, A (Aktiebolaget Astra), 14 April, 1994 (14. 04. 94) & WO, 92/10169, A1 & EP, 560822, A1 & US, 5419918, A & DE, 69114721, E | 1-31 |
| Y | JP, 60-139625, A (Nichirin Kagaku Kogyo K.K.), 24 July, 1985 (24. 07. 85) (Family: none) | 1-31 |
| Y | JP, 7-324101, A (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 12 December, 1995 (12. 12. 95) (Family: none) | 1-31 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
3 August, 1999 (03. 08. 99)

Date of mailing of the international search report
10 August, 1999 (10. 08. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/02408

| | | |
|--|--|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) | | |
| Int. Cl ⁸ A61K9/22, A61K47/38 | | |
| B. 調査を行った分野 | | |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) | | |
| Int. Cl ⁸ A61K9/22, A61K47/38 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| Y | J P, 6-503310, A (アクチエボラゲット・アストラ), 14.4月.1994 (14.04.94) & WO, 92/10169, A1 & EP, 560822, A1 & US, 5419918, A & DE, 69114721, E | 1-31 |
| Y | J P, 60-139625, A (ニチリン化学工業株式会社) 24.7月.1985 (24.07.85) (ファミリーなし) | 1-31 |
| Y | J P, 7-324101, A (信越化学工業株式会社) 12.12月.1995 (12.12.95) (ファミリーなし) | 1-31 |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 03.08.99 | 国際調査報告の発送日 10.08.99 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 谷口 博 印 | 4C 7432 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 | | |

様式 PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

THIS PAGE BLANK (USPTO)